

⑫

**DEMANDE DE BREVET EUROPEEN**

⑳ Numéro de dépôt: 83401644.6

⑤① Int. Cl.<sup>3</sup>: **C 07 J 41/00**  
**A 61 K 31/57**  
**//C07J1/00**

㉔ Date de dépôt: 10.08.83

③① Priorité: 12.08.82 FR 8214038  
17.06.83 FR 8310031

④③ Date de publication de la demande:  
22.02.84 Bulletin 84/8

⑥④ Etats contractants désignés:  
AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

⑦① Demandeur: **ETABLISSEMENTS NATIVELLE S.A.**  
27, rue de la Procession  
F-75015 Paris(FR)

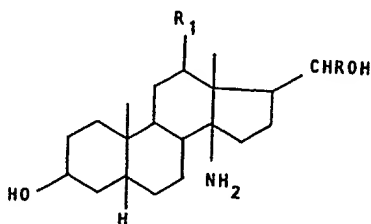
⑦② Inventeur: **Jarreau, François-Xavier**  
5 rue Louis Hervé  
F-78000 Versailles(FR)

⑦③ Inventeur: **Koenig, Jean-Jacques**  
31 rue du Panorama  
F-77672 Vernou la Celle a/Seine(FR)

⑦④ Mandataire: **L'Helgoualch, Jean**  
**OFFICE PICARD 134 Boulevard de Clichy**  
F-75018 Paris(FR)

⑤④ Dérivés d'amino-14 stéroïdes, application en thérapeutique, et procédé de préparation.

⑤⑦ L'invention concerne des médicaments contenant un amino-14 stéroïde de formule (I):



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur comportant 1 à 4 atomes de carbone, et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

Application au traitement des insuffisances cardiaques.

0101383

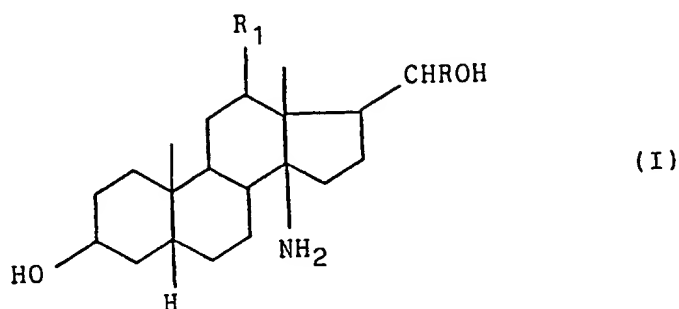
Dérivés d'amino-14 stéroïdes  
application en thérapeutique, et procédé de préparation.

La présente invention, réalisée dans les laboratoires du CERES - Centre Européen de Recherche Scientifique - concerne de nouveaux amino-14 stéroïdes, leur application en thérapeutique, ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

- 5 La demande de brevet français 2.464.270 décrit des composés du type amino-14 stéroïdes, et notamment des dérivés hydroxylés de l'amino-14 androstane et de l'amino-14 nor-21 pregnane. On connaît également des alcaloïdes stéroïdiques de la série du pregnane et de l'androstane substitués en position 14 par un groupe amino, et par exemple l'amino-14  $\beta$  pregnanediol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$  est décrit par A. Astier et al, Bull. Soc. Chim. n° 9-10, p.1581-1582 (1976); d'autres amino-14  $\beta$  pregnanes et amino-14 $\beta$  androstanes sont également décrits par A. Astier et al., Tetrahedron vol.34, p.1481-1486, (1978). Toutefois aucune propriété pharmacologique ni aucune application thérapeutique de ces dérivés n'a été décrite.
- 10
- 15 La demande de brevet français 2.494.697 décrit des amino-3 (5 $\alpha$ ) pregnanediol-17 $\alpha$ ,20 et amino-3 (5 $\alpha$ ) nor-19 pregnanol-20, présentés comme possédant des propriétés immunothérapeutiques permettant leur application à titre de médicaments pour le traitement des maladies autoimmunes résultant d'une déficience en certains lymphocytes.
- 20 Les travaux réalisés par la demanderesse ont permis de constater de manière surprenante que des amino-14 stéroïdes, et plus particulièrement des dérivés du type pregnanediol-3,20 et pregnanetriol-3,12,20 substitués en position 14 par un groupe amino, possèdent des propriétés inotropes positives.
- 25 La présente invention a donc pour objet de nouveaux médicaments à base d'amino-14 stéroïdes, présentant notamment une activité inotrope positive permettant leur application comme médicaments cardiotoniques pour le traitement des insuffisances cardiaques.
- L'invention a également pour objet, à titre de produits nouveaux, des
- 30 amino-14 stéroïdes de la série de l'amino-14 pregnanediol-3,20, l'amino-14

pregnanetriol-3,12,20 et l'amino-14 nor-21 pregnanetriol-3,12,20, ainsi qu'un procédé pour leur préparation.

Les nouveaux médicaments suivant la présente invention contiennent, à titre de principe actif, un amino-14 stéroïde représenté par la formule générale (I) ci-après:



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur, comportant 1 à 4 atomes de carbone, et par exemple un groupe méthyle, un groupe éthyle ou un groupe isopropyle, et R<sub>1</sub> représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle.

- 10 L'invention concerne aussi les sels pharmaceutiquement acceptables des amino-14 stéroïdes de formule générale (I) obtenus par action d'un acide minéral ou organique, suivant les méthodes usuelles de la technique. L'acide utilisé peut être choisi parmi l'acide chlorhydrique, l'acide oxalique, l'acide tartrique, l'acide fumarique, l'acide lactique, l'acide phosphorique, l'acide p-toluènesulfonique, l'acide formique, l'acide brom-
- 15 hydrique, l'acide maléique, l'acide sulfamique, etc.

L'invention concerne également les nouveaux amino-14 stéroïdes, représentés par la formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de

20 carbone, et R<sub>1</sub> est un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle, R et R<sub>1</sub> n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, ainsi que leurs sels d'acides.

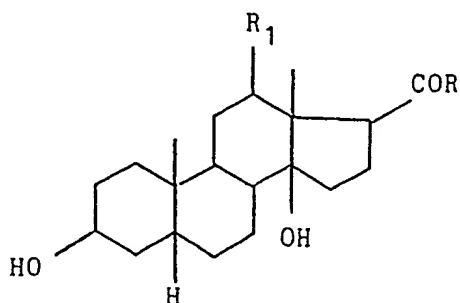
Les amino-14 stéroïdes de formule générale (I) comportent dans leur molécule plusieurs atomes de carbone asymétriques, en particulier les

25 carbones en positions 3, 5, 14, 17 et 21, et peuvent donc exister sous diverses formes stéréoisomères, étant entendu que les nouveaux composés

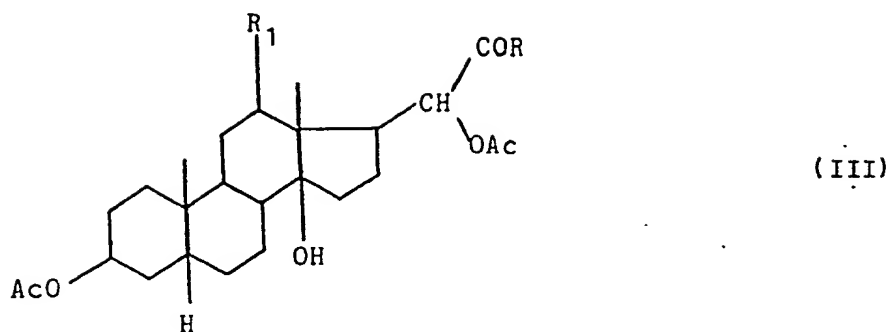
suivant l'invention peuvent être l'un quelconque de ces stéréoisomères dans le cas où  $R_1$  est un groupe hydroxyle, tandis que, dans le cas où  $R_1$  est un atome d'hydrogène, ils sont constitués par les stéréoisomères pour lesquels, lorsque le groupe OH en position 3 et le groupe  $NH_2$  en position 14 ont la configuration  $\beta$ , et lorsque l'atome d'hydrogène en position 17 possède la configuration  $\alpha$ , quelle que soit la configuration  $\alpha$  ou  $\beta$  de l'atome d'hydrogène en position 5, le groupe OH en position 20 a la configuration  $\beta$

L'invention concerne plus particulièrement les amino-14 stéroïdes représentés par la formule générale (I) ci-dessus dans laquelle R est un groupe méthyle. Dans cette formule, le groupe  $-NH_2$  en position 14 et l'atome d'hydrogène en position 5 peuvent être en  $\alpha$  ou en  $\beta$ , et de préférence en  $\beta$ . De même, le groupe  $-CHROH$  en position 17 peut avoir la configuration  $17\alpha$  ou  $17\beta$ . Le groupe  $-OH$  en position 3 et le groupe  $-OH$  représenté par  $R_1$  ont de préférence la configuration  $\beta$ . Lorsque R n'est pas un atome d'hydrogène, le groupe  $-OH$  en position 20 peut être en configuration  $\alpha$  ou  $\beta$ , et de préférence en configuration  $\beta$  dans le cas où  $R_1$  est un atome d'hydrogène. L'invention concerne bien entendu ces divers isomères, isolément ou en mélange. Suivant la nomenclature usuelle, dans les exemples ci-après les atomes d'hydrogène en 5 et en 17 occupent la configuration  $\alpha$  sauf indication contraire.

Les composés de formule générale (I) peuvent être préparés à partir des dihydroxy-3,14 stéroïdes de formule générale (II) ci-après:



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxy, par réaction de réduction suivie d'une acétylation pour former les tri-hydroxy-3,14,20 stéroïdes O-acétylés en 3 et 20, et en 12 lorsque  $R_1$  est un groupe hydroxy, de formule générale (III) ci-après:



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone,  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un groupe acétyle, et Ac est un groupe acétyle, et en faisant agir un complexe acide azotique-trifluorure de bore pour former le dérivé azido-14 correspondant, puis en effectuant une réduction par un hydrure métallique ou par hydrogénéation catalytique.

La première étape, consistant à effectuer une réduction suivie d'une acétylation, pour former un trihydroxy stéroïde di-O-acétylé quand  $R_1$  est un atome d'hydrogène, ou un tétrahydroxy stéroïde tri-O-acétylé quand  $R_1$  est un groupe hydroxy, peut s'effectuer par exemple au moyen d'un hydrure suivant la technique décrite par J. Fried et J.A. Edwards, "Organic Reactions in Steroid Chemistry" Ed. Van Nostrand Reinhold (1972). On peut utiliser par exemple des hydrures mixtes d'aluminium ou de bore, tels que l'hydrure mixte de sodium et de bore ou l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, ou encore d'autres réducteurs tels que l'hydrogène en présence de catalyseurs.

La réaction d'acétylation permettant d'obtenir le stéroïde acétylé de formule générale (III) peut s'effectuer suivant les techniques usuelles, par exemple par action de l'anhydride acétique dans un solvant organique.

Dans la deuxième étape, le dérivé de formule générale (III) est transformé en dérivé azido-14 correspondant par action d'un complexe acide azotique-trifluorure de bore en solution dans le benzène. Le remplacement du groupe hydroxyle en position 14 par un groupe azide tertiaire s'effectue avec un bon rendement, les autres groupes hydroxyles en positions 3, 12 le cas échéant, et 20 ayant été préalablement protégés par acétylation.

La troisième étape, consistant à transformer le dérivé azido-14 en dérivé amino-14 correspondant, peut s'effectuer par hydrogénation catalytique suivie d'une élimination des groupes acétyles protecteurs, ou par action d'un réducteur tel qu'un hydrure métallique, et plus particulièrement  
5 l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium, pour former l' amino-14 stéroïde de formule (I).

Les cétones de départ, représentées par la formule générale (II) peuvent être préparées en appliquant la méthode décrite par N. Danielli et al. Tetrahedron 22 p.3189 (1966). Par exemple, lorsque  $R_1$  est un groupe  
10 hydroxy, on peut traiter un acide diacétoxy-3,12 hydroxy-14 étianique par un organométallique tel que le méthyl-lithium; il peut être avantageux d'opérer en ajoutant progressivement une solution de méthyl-lithium dans l'éther, à une température inférieure à 10°C, à une solution d'acide diacétoxy-3,12 hydroxy-14 5 $\beta$ -étianique dans le tétrahydrofurane en  
15 présence d'hydrure de sodium. On peut également faire agir directement un réducteur tel que l'hydrure de lithium aluminium, dans le cas de la préparation des dérivés où R est l'hydrogène. Le dérivé d'acide étianique utilisé comme produit de départ est décrit dans la littérature (D.Taylor, J. Chem. Soc. 1953, p.3325). Lorsque  $R_1$  est un atome d'hydrogène, on traite  
20 de la même façon un acide acétoxy-3 hydroxy-14 étianique par un organométallique.

Les amino-14 stéroïdes de formule générale (I) dans laquelle R et  $R_1$  représentent un atome d'hydrogène peuvent également être préparés par le procédé décrit au brevet français 2.464.270. De même, on peut appliquer la  
25 méthode de préparation décrite par Astier et al. Bull. Soc. Chim. n° 9-10, p.1581-1582 (1976) pour obtenir les amino-14 stéroïdes de formule générale (I) où R est un groupe alkyle inférieur et plus précisément un groupe méthyle.

Le procédé conforme à la présente invention permet de préparer dans des  
30 conditions satisfaisantes les diverses formes stéréoisomères des dérivés d' amino-14 stéroïdes représentés par la formule générale (I) et notamment les dérivés où les groupes hydroxyles en positions 3 et 12 le cas échéant, et l'atome d'hydrogène en position 5 ont la configuration  $\beta$ , le groupe amino en position 14 possédant de préférence la configuration  $\beta$ , tandis  
35 que le groupe hydroxyle en position 20 peut avoir l'une ou l'autre des configurations  $\alpha$  et  $\beta$  quand R est un groupe alkyle.

Les exemples décrits ci-après illustrent l'invention sans en limiter la portée. Les structures des produits obtenus ont été vérifiées par spectre infra-rouge, spectre de RNM et spectre de masse.

#### EXEMPLE 1

##### a) Préparation du di-O-acétyl-3,20 pregnane-5 $\beta$ triol-3 $\beta$ ,14 $\beta$ ,20

- 5 On dissout 6g d'oxo-20 pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,14 $\beta$  obtenu par la méthode de N. Danielli et al. (précité) dans 30ml de méthanol, puis on ajoute 1,5g de borohydrure de potassium par fractions, et on laisse réagir pendant 30mn environ. On élimine le méthanol par évaporation, on extrait à l'acétate d'éthyle et on lave. Le résidu est traité par 16,5ml d'anhydride acétique  
10 dans 35ml de pyridine pendant une nuit. Après hydrolyse, lavage à l'acide citrique et à l'eau, on obtient un résidu (7g soit un rendement de 95%) comprenant les deux isomères 20 $\alpha$  et 20 $\beta$  que l'on sépare par chromatographie sur colonne de silice.

##### b) Préparation de l'amino-14 $\beta$ pregnane-5 $\beta$ diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$

- 15 On dissout 210mg d'isomère 20 $\alpha$  du diacétyltriol obtenu comme indiqué ci-dessus dans 16,5 ml d'acide azothydrique en solution benzénique, et on maintient sous agitation pendant 5mn, puis on ajoute 0,4 ml de réactif éthérate de trifluorure de bore fraîchement distillé. Après 10mn de réaction, le mélange réactionnel est versé sur un mélange de glace pilée  
20 et d'ammoniaque.

- On extrait au benzène, on lave, on sèche, puis on dissout le résidu de 20 ml de tétrahydrofurane et on ajoute 54mg d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium. Après chauffage à reflux pendant 1 heure, on hydrolyse et on extrait une fraction neutre de 80mg et une fraction basique de 77mg  
25 d'aminopregnanediol (rendement 49%).

Point de fusion F = 258°C

#### EXEMPLE 2

##### amino-14 $\beta$ pregnane-5 $\beta$ diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$

On dissout 9g de l'isomère 20 $\beta$  du diacétyltriol préparé comme indiqué dans l'exemple 1 a), dans 600ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique,

puis on ajoute, après 5mn de réaction, l'éthérate de trifluorure de bore, en effectuant le même traitement que dans l'exemple 1 b).

On obtient ainsi 2,3g d' amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$  (rendement 32%). La cristallisation est effectuée dans l'acétate d'éthyle.

5 Point de fusion F = 196°C

Spectre IR (Nujol)  $\nu$  = 3600 à 2100, 1585, 1030  $\text{cm}^{-1}$

### EXEMPLE 3

amino-14 $\alpha$  pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$

On procède comme indiqué dans l'exemple 1. Le produit recherché est isolé de son isomère amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$  par chromatographie sur 10 colonne de silice des eaux-mères de cristallisation du produit principal. La cristallisation est effectuée dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol.

Point de fusion F = 188°C

### EXEMPLE 4

Amino-14 $\alpha$  pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$

15 On procède comme dans l'exemple 2. Le produit recherché est isolé par chromatographie sur colonne de silice des eaux-mères de cristallisation de l'isomère amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$ . Le produit est cristallisé dans l'isopropanol.

Point de fusion F = 216°C

### EXEMPLE 5

20 Amino-14  $\beta$  pregnane-5 $\beta$ ,17 $\beta$ H diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$

On réduit 0,5g d'oxo-20 pregnane-5 $\beta$ ,17 $\beta$ H diol-3 $\beta$ ,14 $\beta$  par 120 mg de borohydrure de potassium dans 3ml de méthanol. Après réaction, on effectue une acétylation par l'anhydride acétique dans la pyridine suivant la technique usuelle, pour obtenir avec un rendement de 95% le di-O-acétyl pre- 25 gnane-5 $\beta$ ,17 $\beta$ H triol-3 $\beta$ , 14 $\beta$ , 20 $\alpha$ .

On dissout 0,4g du diacétyltriol obtenu comme indiqué ci-dessus dans 30ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique, puis on ajoute 0,6ml



d'éthérate de trifluorure de bore. Après traitement comme dans l'exemple 1, on fait agir 0,1g d'hydrure mixte de lithium et d'aluminium sur le résidu dans 10ml de tétrahydrofurane. Après hydrolyse, extraction et cristallisation dans l'acétate d'éthyle on obtient 0,25g (rendement 80%)  
5 d'amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$ ,17 $\beta$ H diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$ .

Point de fusion F = 200-201°C.

#### EXEMPLE 6

Amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\alpha$  diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$

On procède comme dans l'exemple 1 avec l'isomère 5 $\alpha$ ; en laissant agir l'éthérate de trifluorure de bore environ 5 heures.

10 Après traitement et réduction par l'hydrure mixte de lithium et d'aluminium comme dans l'exemple 1, le résidu est repris dans l'acétate d'éthyle puis lavé par une solution d'acide chlorhydrique à 10%. L'acétate d'éthyle est éliminé par évaporation et les phases acides sont neutralisées par du carbonate de sodium et extraites au chloroforme. Après  
15 filtration, le filtrat est séché et fournit après cristallisation dans l'acétate d'éthyle, l'amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\alpha$  diol-3 $\beta$ ,20 $\alpha$  avec un rendement supérieur à 50%.

Point de fusion F = 246°C.

#### EXEMPLE 7

Amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\alpha$  diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$

20 On procède comme dans l'exemple 1a) à partir de l'isomère 5 $\alpha$  du pregnanediol de départ, et on isole l'isomère 20 $\beta$  du diacétyltriol obtenu.

On applique ensuite le même traitement que dans l'exemple 1b), et on obtient ainsi l'amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\alpha$  diol-3 $\beta$ ,20 $\beta$  que l'on recristallise dans l'éther diisopropylique.

25 Point de fusion F = 213°C

EXEMPLE 8

Amino-14 $\beta$  nor-21 pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20.

Ce composé est préparé comme indiqué dans l'exemple 6 du brevet français 2.464.270 au nom de la demanderesse.

EXEMPLE 9

Amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20 $\beta$

- 5 On ajoute 1,1g d'hydru de lithium aluminium, en maintenant la température à 0°C, à une solution de 130ml de tétrahydrofurane contenant 8g d'un mélange d'oxo-20 pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$  et de dérivés O-acétylés correspondants, obtenu en faisant agir du méthyl lithium, en solution dans l'éther, sur l'acide diacétoxy-3 $\beta$ ,12 $\beta$  hydroxy-14 $\beta$  5 $\beta$ -étianique  
10 dans le tétrahydrofurane en présence d'hydru de sodium, à une température inférieure à 10°C environ, sous atmosphère d'azote.

On ajoute à froid de l'acétate d'éthyle, puis un mélange de tétrahydrofurane et d'eau. Après filtration et évaporation du solvant, on recueille 7,6g de pregnane-5 $\beta$  tétrol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ ,20 $\xi$  sous forme de poudre  
15 incolore.

Le produit ci-dessus est dissous dans 120ml de chlorure de méthylène et on ajoute à la solution 9,2ml d'anhydride acétique et 1,2g de diméthylamino-4 pyridine. On maintient le mélange réactionnel sous agitation pendant quelques heures puis on lave par une solution de carbonate de sodium et on extrait la phase aqueuse avec du chlorure de méthylène. Après séchage, on  
20 obtient 9,3g de tri-O-acétyl-3,12,20 pregnane-5 $\beta$  tétrol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ ,20 $\xi$ .

Les deux isomères 20 $\alpha$  et 20 $\beta$  sont séparés par chromatographie sur silice Merck H60 en utilisant comme éluant un mélange de chlorure de méthylène et d'acétone (96,5/3,5).

25 Le tri-O-acétyl-3,12,20 pregnane-5 $\beta$  tétrol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,14 $\beta$ ,20 $\beta$  est recristallisé dans l'éther (point de fusion F = 216°C). On en dissout 5,7g dans 330ml d'une solution benzénique d'acide azothydrique environ 10M, puis on

ajoute 7,3ml d'éthérate de trifluorure de bore fraîchement distillé et on maintient sous agitation pendant environ 25mn.

Après alcalinisation par un mélange d'ammoniaque et de glace pilée, extraction au benzène, lavage à l'eau, séchage sur sulfate de sodium et évaporation, on obtient 5,8g d'un résidu que l'on dissout dans 300ml d'éthanol. On effectue une hydrogénation à température ambiante sous atmosphère d'hydrogène pendant 48 heures en présence de 2,9g de palladium sur carbonate de calcium (5%).

Le catalyseur est éliminé par filtration et le filtrat est évaporé à sec pour fournir 5,5g d'une mousse incolore que l'on dissout dans le toluène.

On lave plusieurs fois avec une solution d'acide sulfamique à 5%. Le précipité formé est filtré et purifié pour fournir 0,5g de tri-O-acétyl-3,12,20 amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20 $\beta$ . Les phases aqueuses acides sont alcalinisées au carbonate de sodium et extraites au chlorure de méthylène pour procurer 0,75g du même produit.

Point de fusion F = 211°C (éther isopropylique).

On saponifie 0,2g de tri-O-acétyl-3,12,20 amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20 $\beta$ , obtenu comme indiqué ci-dessus dans 150ml de soude méthanolique 1N en agitant la suspension pendant 2 heures à température ambiante, puis en chauffant à reflux pendant 30mn.

Après évaporation du solvant, le résidu est extrait par le chloroforme. On obtient ainsi 0,15g d'amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20 $\beta$ , que l'on peut faire recristalliser dans le mélange acétate d'éthyle-méthanol.

Point de fusion F = 238°C

Spectre IR (Nujol)  $\nu$  = 3400, 3330, 3270, 3180, 3100, 2660, 1615, 1600cm<sup>-1</sup>.

Les amino-14 stéroïdes conformes à l'invention, représentés par la formule générale (I) ci-dessus, possèdent d'intéressantes propriétés pharmacologiques, et plus particulièrement, ils possèdent une activité inotrope positive.

0101383

Ces propriétés, illustrées ci-après, montrent que les amino-14 stéroïdes de formule générale (I) ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables, peuvent être utilisés en thérapeutique humaine et vétérinaire comme médicaments destinés au traitement de l'insuffisance cardiaque.

- 5 Les expérimentations toxicologiques effectuées ont montré que la toxicité aiguë des amino-14 stéroïdes suivant l'invention est relativement faible, et en particulier nettement plus faible que celle des composés digitaux usuels tels que la digitoxine et la digoxine.

- 10 La mise en évidence de l'effet inotrope in vitro a été faite sur le cœur isolé de cobaye selon la méthode de Langendorff et sur l'oreillette isolée de cobaye. Les résultats obtenus démontrent la possibilité d'application pour le traitement de l'insuffisance cardiaque.

- 15 A titre d'exemple, dans le cas de l' amino-14 $\beta$  pregnane-5 $\beta$  triol-3 $\beta$ ,12 $\beta$ ,20 $\beta$ , le test du cœur isolé perfusé selon Langendorff fait apparaître une augmentation du débit cardiaque de 30 à 40% environ pour des doses de 1 à 30 $\mu$ g/ml. Dans le test sur l'oreillette isolée de cobaye, pour une concentration de 10<sup>-5</sup>g/l on constate une augmentation de la force de contraction de 150% environ par rapport à la valeur contrôle. Ces résultats sont confirmés en faisant varier les conditions expérimentales, après  
20 administration de propranolol, apportant la preuve de l'action myocardique directe du composé et en éliminant une médiation adrénergique.

Des résultats comparables sont obtenus avec l' amino-14 $\beta$  nor-21 pregnane-5 $\beta$  diol-3 $\beta$ ,20.

- 25 Les dérivés de formule générale (I) et leurs sels pharmaceutiquement acceptables peuvent être administrés sous les formes usuelles, le principe actif étant dilué dans un support pharmaceutiquement acceptable convenablement choisi, par exemple sous forme de comprimé, gélule, dragée, suppositoire, soluté injectable ou sirop.

- 30 A titre d'exemple, les comprimés peuvent être préparés en mélangeant le dérivé de formule générale (I) ou un de ses sels, avec un ou plusieurs diluants solides tels que le lactose, le mannitol, l'amidon, la polyvinylpyrrolidone, le stéarate de magnésium, le talc, etc. Le cas échéant, les

comprimés peuvent comporter plusieurs couches superposées autour d'un noyau, suivant les techniques usuelles, pour assurer une libération progressive ou un effet retardé du principe actif. L'enrobage peut par exemple être constitué d'une ou plusieurs couches d'acétate de polyvinyle, de carboxyméthylcellulose ou d'acétophtalate de cellulose.

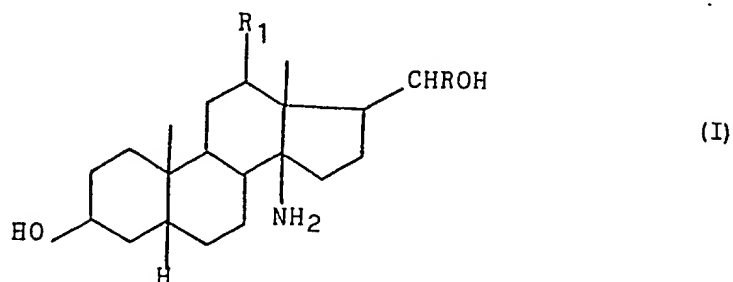
On peut également administrer le dérivé suivant l'invention sous forme d'un sirop ou d'un soluté buvable obtenu en dissolvant le dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dans de l'eau ou du glycérol, par exemple, et en ajoutant le cas échéant un additif usuel tel qu'un édulcorant et un antioxydant.

Des solutions injectables peuvent être préparées suivant les techniques bien connues et sont constituées par exemple par un soluté contenant un dérivé de formule (I) ou un de ses sels pharmaceutiquement acceptables, dissous dans de l'eau bidistillée, une solution hydroalcoolique, du propylène glycol, etc., ou un mélange de ces solvants. Le cas échéant, un additif approprié tel qu'un conservateur peut être ajouté.

Les doses administrées sont déterminées par le médecin en fonction du mode d'administration choisi, le niveau de l'affection traitée, la durée du traitement, etc. Par exemple, dans le cas de l'administration par voie orale chez l'homme, les doses peuvent être comprises entre 0,005 et 5mg/kg.

## REVENDICATIONS

1. Médicaments caractérisés en ce qu'ils contiennent un amino-14 stéroïde représenté par la formule générale (I):



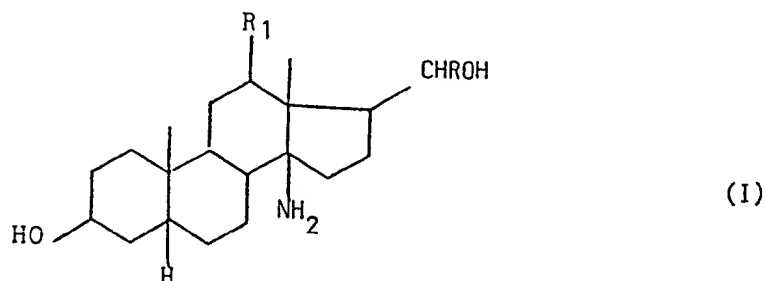
dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur comportant 1 à 4 atomes de carbone, et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle, ainsi que leurs sels pharmaceutiquement acceptables.

2. Médicaments selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un atome d'hydrogène ou un groupe méthyle.

3. Médicaments selon la revendication 2, caractérisés en ce que le groupe  $-NH_2$  en position 14 possède la configuration  $\alpha$ .

4. Médicaments selon la revendication 2, caractérisés en ce que le groupe  $-NH_2$  en position 14 possède la configuration  $\beta$ .

5. Amino-14 stéroïdes, caractérisés en ce qu'ils sont représentés par la formule générale (I):

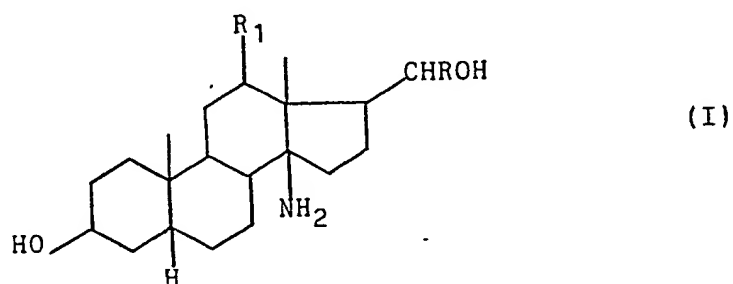


dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur comportant 1 à 4 atomes de carbone, et  $R_1$  est un atome d'hydrogène ou un

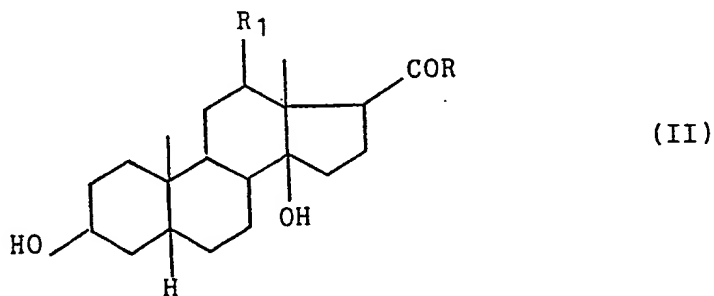
groupe hydroxyle, R et  $R_1$  n'étant pas simultanément un atome d'hydrogène, étant entendu que, quand  $R_1$  est un atome d'hydrogène, le groupe -OH en position 20 a la configuration  $\beta$  lorsque le groupe -OH en position 3 et le groupe  $-NH_2$  en position 14 ont la configuration  $\beta$ , et lorsque l'atome d'hydrogène en position 17 possède la configuration  $\alpha$ .

6. Amino-14 stéroïdes selon la revendication 5, caractérisés en ce que R est un groupe méthyle.

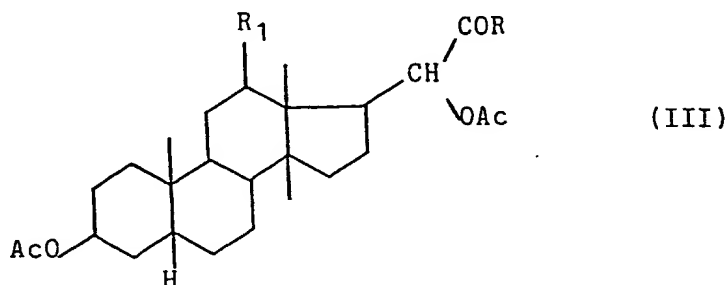
7. Procédé de préparation d'amino-14 stéroïdes de formule générale (I):



dans laquelle R est un atome d'hydrogène ou un groupe alkyle inférieur de 1 à 4 atomes de carbone, et  $R_1$  représente un atome d'hydrogène ou un groupe hydroxyle, caractérisé en ce qu'on effectue une réduction puis une acétylation des dihydroxy-3,14 stéroïdes de formule (II)



dans laquelle R a la même définition que ci-dessus, pour former les tri-hydroxy-3,14,20 stéroïdes O-acétylés de formule (III):



dans laquelle R a la même signification que ci-dessus,  $R_1$  est un atome

d'hydrogène ou un groupe acétyle et Ac est un groupe acétyle, sur lesquels on fait agir un complexe acide azohydrique-trifluorure de bore pour former le dérivé azido-14 correspondant, puis on effectue une réduction par un hydrure métallique ou par hydrogénation catalytique.





Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

0101383

Numéro de la demande

EP 83 40 1644

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl. 2)
X	BULLETIN DE LA SOCIETE CHIMIQUE DE FRANCE, no. 9-10, septembre-octobre 1976, pages 1581-1582, Paris, FR. A. ASTIER et al.: "Alcaloides stéroïdiques. CLXXIV. Synthèse d'azides tertiaires. IV.-Azido et amino-14 prégnanes" * En entier, en particulier page 1582, composé 4 *	5,6	C 07 J 41/00 A 61 K 31/57 C 07 J 1/00 //
X	--- TETRAHEDRON, vol. 34, no. 10, 1978, pages 1481-1486, Pergamon Press Ltd., Oxford, GB. A. ASTIER et al.: "Alcaloides stéroïdiques-CLXXVII: Synthèse d'azides tertiaires-VII. Influence de la configuration des carbones C-5 et C-17 sur l'introduction d'une fonction azide en 14beta à partir de delta-14 stéroïdes" * Page 1482, composé 21, page 1486 *	5,6	
A	--- EP-A-0 024 983 (NATIVELE S.A.) * Revendications; page 1 *	1,7	
A	--- DD-A- 138 983 (VEB ARZNEIMITTELWERK DRESDEN) * Revendication 1; page 1 *	1,5,7	
-----			
Le présent rapport de recherche a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 15-11-1983	Examineur HENRY J.C.
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES		T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant	
X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire			

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**